



②

Deutsche Kl.: 12 p, 4/01  
30 h, 2/03

⑩

⑪

⑫

⑬

⑭

## Offenlegungsschrift 2 041 655 /

Aktenzeichen: P 20 41 655.1

Anmeldetag: 21. August 1970

Offenlegungstag: 4. März 1971

Ausstellungspriorität: —

③

Unionspriorität

③

Datum: 22. August 1969

③

Land: V. St. v. Amerika

③

Aktenzeichen: 852467

④

Bezeichnung: Penicillansäuren, ihre Herstellung und Verwendung

⑥

Zusatz zu: —

⑥

Ausscheidung aus: —

⑦

Anmelder: American Home Products Corp., New York, N. Y. (V. St. A.)

Vertreter: Berg, W. J., Dipl.-Chem. Dr. rer. nat.; Stapf, O. F., Dipl.-Ing.;  
Patentanwälte, 8000 München

⑦

Als Erfinder benannt: Alburn, Harvey Eugene, West Chester;  
Grant, Norman Howard, Wynnewood;  
Russell, Peter Byrom, Villanova; Pa. (V. St. A.)

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): —

Dr. Berg Dipl.-Ing. Stempf, 8 München 2, Hilblestraße 20

Ihr Schreiben

Unser Zeichen

Datum

21. Aug. 1970

Anwaltsakte 19 901

Be/Sch

American Home Products Corporation  
New York 17 / USA

---

"Penicillansäuren, ihre Herstellung und  
Verwendung"

---

Die vorliegende Erfindung betrifft 6-(2-Amino-hexahydro-2-indancarboxamido)-penicillansäuren und 6-(1.2.3.4.5.6.7.8.9.10-Decahydronaphthalin-2-amino-2-carboxamido)-penicillansäuren mit breitem das Bakterien-(Mikroben)-wachstum hemmendem Wirkungsspektrum gegen gram-positive und gram-negative Mikroorganismen, d.h. Bakterien, ein-

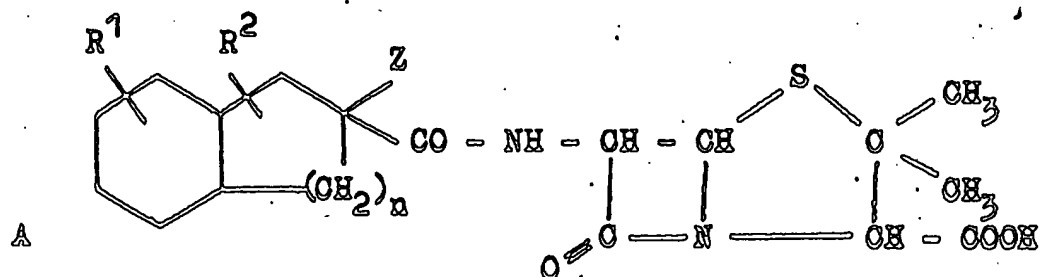
AHP-4976-f

109810/2274

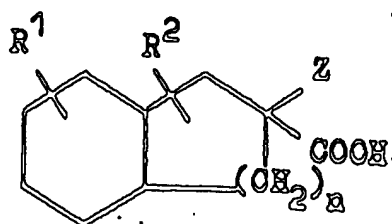
-2-

schließlich Penicillin-resistenter Staphylokokken. Sie betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung derartiger Verbindungen. Diese Penicilline sind relativ säureresistent und dabei bei oraler Verabfolgung wirksam und sie weisen geringe Löslichkeit auf, die sie zu injizierbaren Dosierungsformen mit Depotwirkung geeignet machen, ohne daß es nötig ist, Salze der Säuren mit organischen Basen zu bilden.

Die Erfindung beinhaltet weiterhin ein Verfahren zur Herstellung eines Penicillins der Formel A



worin Z eine Amino- oder eine zu einer Aminogruppe umwandelbare Gruppe, wie eine geschützte Aminogruppe oder eine Azido- oder Nitrogruppe ist, die Reste  $R^1$  und  $R^2$  Wasserstoff, Niedrigalkyl, Niedrigalkoxy, Aryl oder Aryloxy sind und  $n = 1$  oder  $2$  ist oder dessen Salz, wozu man 6-Aminopenicillansäure oder deren funktionelles Derivat mit einer Säure der allgemeinen Formel



oder deren funktionellen Derivats kuppelt und, wenn gewünscht, eine Schutzgruppe entfernt oder eine Azido- oder Nitrogruppe Z zu einer Aminogruppe reduziert.

In dem vorausgehenden Verfahren wird die 6-Aminopenicillansäure oder ein funktionelles Derivat derselben, wozu Salze und Organosilyl- und Organosilenylderivate gehören, mit der Aminosäure, der geschützten Aminosäure oder ihrer Vorstufen nach allgemein in der Peptid- und Penicillinchemie bekannten Verfahren zur Bildung von Amidbindungen gekuppelt werden. So setzt man beispielsweise ein Anhydrid oder gemischtes Anhydrid mit einer organischen oder anorganischen Säure oder einem Acylhalogenid oder einem funktionellen Ester (zum Beispiel einem n-Nitrophenylester) von dieser Säure oder mit der Säure selbst in Gegenwart eines Dehydratisierungs- oder Funktionalisierungsmittels, wie einem Carbodiimid (gewöhnlich Dicyclohexylcarbodiimid), N.N-Carbonyldiimidazol oder einem Alkoxyacetylen um. Zur Herstellung eines Anhydrids wird die Säure mit einem Dehydratisierungsmittel behandelt; zur Herstellung eines gemischten Anhydrids kann die Säure mit einem von einer organischen oder anorganischen Säure abgeleiteten Acylierungsmittel behandelt werden; zur Herstellung eines entsprechenden Acylhalogenids kann die Säure mit einem Halogenierungsmittel, wie Thionylchlorid, Phosphorpentachlorid oder Phosphorpentabromid, behandelt werden. Bei der Durchführung einer derartigen Reaktion werden freie Aminogruppen geschützt und die Schutzgruppe

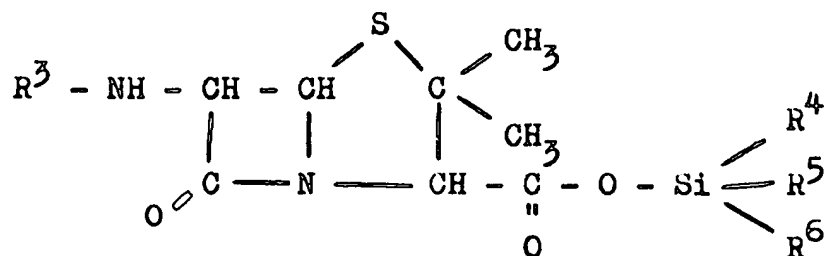
wird in bekannter Weise entfernt. Um die Aminogruppe nicht schützen zu müssen, kann sie von einer funktionellen Derivatgruppe, wie Azido- oder Nitrogruppe, wie vorausgehend erwähnt, nach allgemein bekannten Verfahren gebildet werden, wie durch katalytische Hydrierung, beispielsweise über einem Metall der Platingruppe (Pt, Os, Pd, Rh, Ir, Re) oder einem Raney-Nickel-Katalysator oder mittels elektrolytischer Reduktion oder mit einer Nitrogruppe durch Behandlung mit einem Reduzierungsmittel. All diese Reaktionen werden unter so milden Bedingungen durchgeführt, daß die Zerstörung des Penicillinkerns vermieden wird. Wenn Z eine  $-NH_2$ -Gruppe ist, sind die nach der Erfindung gebildeten Verbindungen wirksame Penicilline. Wenn Z eine der anderen Bedeutungen hat, sind die Penicilline wertvolle Zwischenprodukte für die Verbindungen, worin Z  $-NH_2$  ist.

Wenn eine Aminogruppe geschützt werden soll, wird es bevorzugt, dies durch die Verwendung eines N-Carboxyanhydrids zu bewirken, wozu man vorzugsweise die Kupplungsreaktion unter sauren Bedingungen, wie bei einem pH-Wert von 3 bis 6,5 oder sogar bis zu pH 8 durchführt, weil dadurch eine getrennte Stufe zum Entfernen der Schutzgruppe unnötig wird. Jedoch kann der Schutz ebenso durch irgendeine auf dem Penicillin- und Peptidgebiet bekannten Schutzgruppen erfolgen, beispielsweise unter Verwendung eines Benzyloxycarbonylrestes, der beispielsweise durch eine Halogen-, Nitro- oder Alkoxygruppe im Benzolring, besonders in der

para-Stellung substituiert sein kann, eines Benzhydryloxy-carbonylrestes, eines Tritylrestes, eines Alkoxy-carbonylrestes, besonders t-Butyloxycarbonyl-, Allyloxycarbonyl- oder B.B.B-Trichloräthyloxycarbonylrestes, eines Schwefel-enthaltenden Restes, wie einem Tritylsulphenyl-, o-Nitro-phenylsulphenyl- oder anderen Arylsulphenylrest oder eines Restes, der dadurch erhalten wird, daß man die freie Amino-gruppe mit einer  $\beta$ -Dicarbonylverbindung, wie Acetylaceton, Acetoessigsäureester oder Benzoylaceton unter Bildung von Enaminen oder Schiffschen Basen oder mit einem Aldehyd, zum Beispiel einem aromatischen Hydroxyaldehyd, unter Bil-dung einer Schiffschen Base, oder mit einer Trifluoracetyl-oder p-Tolylsulphenyläthoxycarbonylgruppe umsetzt. Der Schutz kann ebenso durch Protonisierung, beispielsweise als Hydro-halogenid oder anderes Säureadditionssalz erfolgen. Die Entfernung der Schutzgruppen nach der Kupplungsreaktion ist ebenso dem Fachmann bekannt und erfolgt gewöhnlich durch milde Säure- oder Basen-katalysierte Hydrolyse oder durch Hydrogenolyse über einem Edelmetall- oder Raney-Nickel-Katalysator. Beispielsweise können Benzyloxycarbonyl- und verwandte Gruppen und Tritylgruppen durch katalytische Hydrierung oder elektrolytische Reduktion und eine B.B.B-Trichloräthyloxycarbonylgruppe kann leicht durch Zink in einer niederen Alkansäure entfernt werden. Liegen Schwefel-enthaltende Reste, Enamine und Schiffbasen vor, so kann die schützende Gruppe vorzugsweise durch milde Säurehydro-

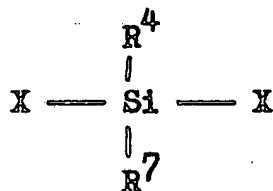
lyse, beispielsweise bei einem pH von ungefähr 2 entfernt werden. Eine Tertiärbutoxycarbonylgruppe wird ebenso vorzugsweise durch milde Säurehydrolyse, besonders mit Ameisensäure, entfernt. Eine o-Nitrophenylsulfenyl- oder verwandte Gruppe kann durch nukleophilen Angriff auf das Schwefelatom der Sulfenamidgruppe, beispielsweise unter Verwendung eines Alkalimetalljodids, -dithionits oder -thiocyanats entfernt werden. Trifluormethyl- und p-Tolylsulfenyläthoxycarbonylgruppen können durch milde Hydrolyse mit einer Base entfernt werden.

Wenn die Verwendung eines funktionellen Derivats der 6-Aminopenicillansäure gewünscht wird, können dies Silylderivate der allgemeinen Formel sein

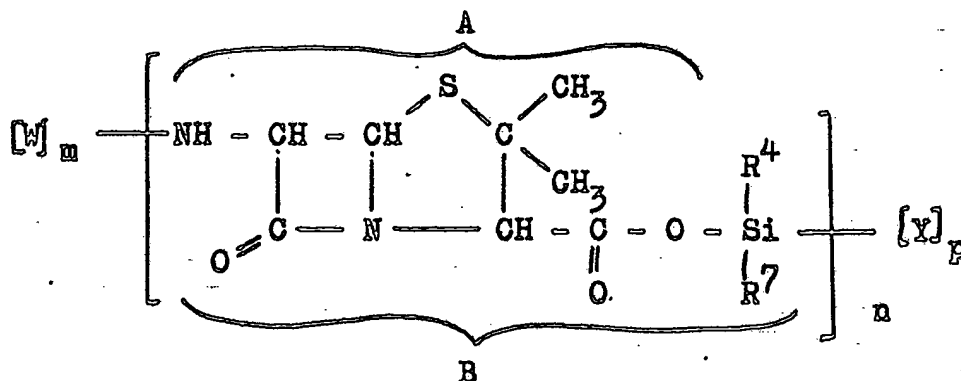


worin  $\text{R}^3$  ein Wasserstoffatom oder der  $\begin{array}{c} \text{R}^4 \\ \text{R}^5 \\ \text{R}^6 \end{array} \text{Si}$ -Rest ist und die Reste  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  und  $\text{R}^6$  können gleich oder verschieden und jeder eine Alkyl-, Cycloalkyl-, Aryl- oder Aralkylgruppe sein und sie können, wie bekannt, in der Weise hergestellt werden, daß man 6-Aminopenicillansäure mit einer oder zwei molekularen Mengen eines entsprechend substituierten Silylhalogenids, Aminosilans oder Disilazans umsetzt.

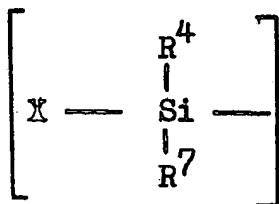
Die Silenderivate der 6-Aminopenicillansäure sind die entsprechenden polymeren Derivate, die dadurch hergestellt werden, daß man 6-Aminopenicillansäure mit einem entsprechend disubstituierten Silyl-di- oder -trihalogenid oder mit einem monosubstituierten Silylhydrogendihalogenid der allgemeinen Formel



worin X ein Halogenatom ist,  $R^4$  die oben angegebene Bedeutung hat und  $R^7$  ein Wasserstoffatom oder die gleiche Bedeutung wie  $R^4$  hat, umgesetzt. Die erhaltenen Silenderivate haben die allgemeine Formel

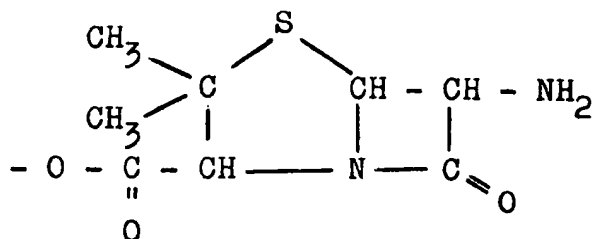


worin die Reste  $R^4$  und  $R^7$  die oben angegebenen Bedeutungen haben, W Wasserstoff oder ein Rest der Formel





ist, worin  $X$ ,  $R^4$  und  $R^6$  die oben angegebenen Bedeutungen haben,  $m = 0$  oder  $1$ ,  $n$  eine ganze Zahl von  $1$  bis  $25$ ,  $p = 0$  oder  $1$  und  $Y$  ein Halogenatom oder eine Gruppe der allgemeinen Formel



ist, mit der Einschränkung, daß

- (a) wenn  $m = 0$  und  $p = 0$  ist,  $n$  mehr als  $1$  ist und die beiden freien Valenzen zur Vervollständigung einer cyclischen Verbindung miteinander vereinigt sind,
- (b) wenn  $n$  mehr als  $1$  ist, die Teile A der zusätzlichen Gruppen B in zufälliger Kopf-zu-Kopf-, Endteil- zu- Endteil- und Kopf-zu-Endteil-Stellung wiederkehren,
- (c)  $m = p$  ist.

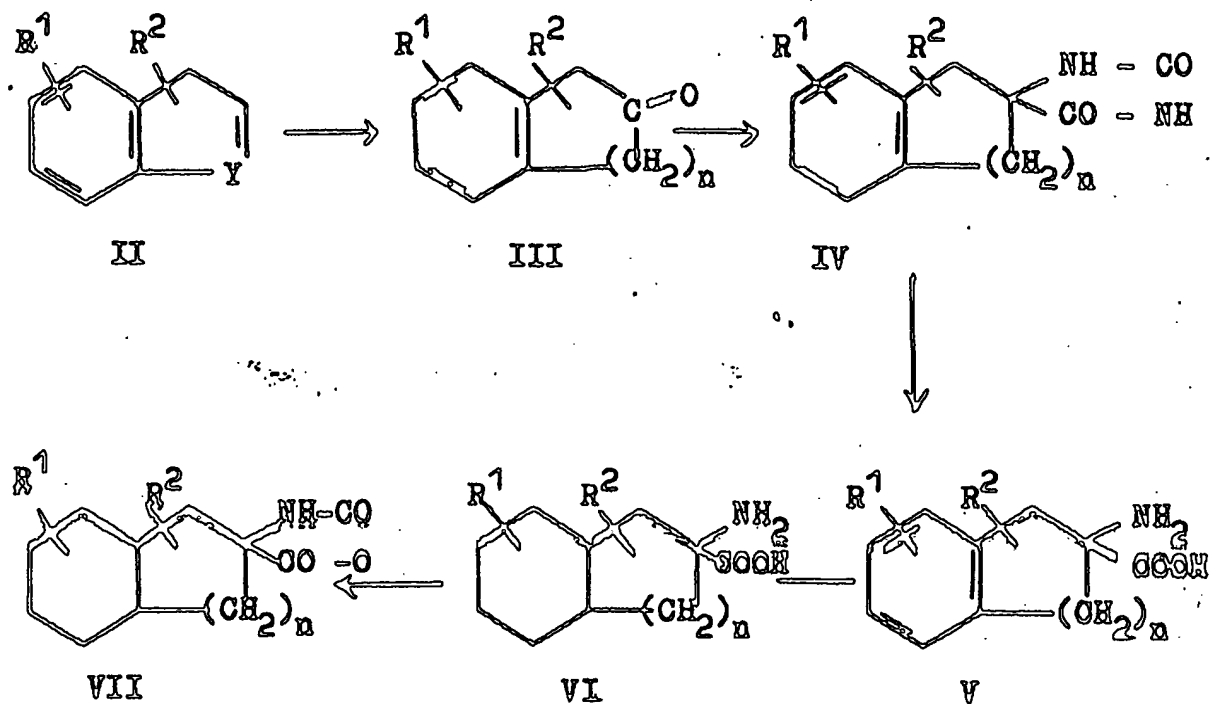
Die Silyl- und Silengruppen können leicht durch Solvolyse, beispielsweise mit einem Alkohol oder Wasser entfernt werden.

Unter der hier verwendeten Bezeichnung "Niedrigalkyl" und demgleichen sind sowohl verzweigt- als auch geradkettige Kohlenwasserstoffteile, die von  $1$  bis ungefähr  $7$  Kohlenstoffatome enthalten, zu verstehen. Typische Beispiele für

solche Verbindungen dieser Erfindung sind 6-(2-Amino-hexahydro-2-indancarboxamido)-penicillansäure, 6-(Hexahydro-indan-2-amino-4-butyl-2-carboxamido)-penicillansäure, 6-(Hexahydro-indan-2-amino-3-phenoxy-2-carboxamido)-penicillansäure und 6-(2-Amino-decahydro-3.6-dimethyl-2-naphthamido)-penicillansäure.

In den neuen Penicillinen der vorliegenden Erfindung, die der Strukturformel (A) entsprechen, hat der Acylsubstituent ein Asymmetrie-Zentrum und sowohl zwei mögliche diastereoisometrische Formen als auch deren Racemate. Wenn ein besonderes optisches Isomer gewünscht wird, kann es leicht aus einem geeigneten Ausgangsmaterial der gleichen optischen Reihe, das durch Standardtrennverfahren erhalten wurde, hergestellt werden.

Die neuen Penicilline der vorliegenden Erfindung können einfach mittels dem durch das nachfolgende Reaktionsschema abgebildeten bevorzugten Verfahren hergestellt werden



worin die Reste  $R$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  und  $n$  die oben angegebenen Bedeutungen haben und  $Y$   $-CH=$  oder  $-CH_2-CH=$  ist.

Die neuen Verbindungen der Erfindung können im allgemeinen dadurch hergestellt werden, daß man ein geeignetes 4-substituiertes-2.5-Oxazolidindion (ebenso bekannt als N-Carboxyaminosäureanhydrid oder NCA) mit 6-Aminopenicillansäure (6-APS) zur Umsetzung bringt. Vorzugsweise wird eine Lösung von 6-APS und Triäthylamin zuerst hergestellt, die eine leichte Säure (zum Beispiel ungefähr pH 6) ist. Danach wird das ausgewählte N-Carboxyanhydrid zugegeben und das Reaktionsgemisch gerührt. Die neuen Verbindungen der

Erfindung, die sich aus der Umsetzung zwischen 6-APS und N-Carboxyaminosäureanhydrid ergeben, können dann nach herkömmlichen Verfahren, wie durch Filtrieren, Konzentrieren, Wasserextraktion und Ausfällung aus organischen Lösungsmitteln, wie angegeben, gewonnen werden.

Die N-Carboxyaminosäureanhydride, die zur Herstellung der neuen Penicilline der oben angegebenen Formel I, wenn  $n = 1$  ist, d.h. der 2-Aminohexahydro-indan-2-carbonsäure-NC-anhydride, geeignet sind, können durch eine Synthese hergestellt werden, die damit beginnt, daß man aus einem ausgewählten Indan des entsprechenden 2-Indanon nach dem von Rose, Dorfman und Linfield in dem Journal of Organic Chemistry 29, 1793, 1964 beschriebenen Verfahren herstellt. Das Hydantoin des 2-Indanons kann dann nach allgemein bekannten Verfahren hergestellt werden, wozu man das 2-Indanon mit Ammoniumcarbonat und Kaliumcyanid in einem organischen Lösungsmittel umsetzt. Das sich ergebende 2-Indanonhydantoin kann dann zu der 2-Aminoindan-2-carbonsäure durch Ring-aufspaltende Hydrolyse, wie durch Erhitzen in Gegenwart von Bariumhydroxid, überführt werden. Der Benzenoidteil der Aminosäure kann zu dem entsprechenden Hexahydroteil durch Hydrierung dieser Säure in einem inerten Lösungsmittel, wie Wasser in Gegenwart von Rhodium-auf-Kohlenstoff als Katalysator, bei einer Temperatur im Bereich von ungefähr 10 bis 60°C reduziert werden, ein Verfahren, das eben-

so dem Fachmann bekannt ist. Das NCA der entsprechenden 2-Amino-hexahydroindan-2-carbonsäure kann durch Phosgenbehandlung dieser Säure hergestellt werden. Die N-Carboxyaminosäureanhydride, die zur Herstellung der neuen Penicillansäureverbindungen dieser Erfindung geeignet sind, können ebenso nach anderen bekannten Verfahren hergestellt werden, wie sie beispielsweise in der U.S.-Patentschrift 3 194 802 beschrieben sind.

Die N-Carboxyanhydride, die zur Herstellung der neuen Penicilline der Formel I, worin  $n = 2$  ist, d.h. 1.2.3.4.5.6.7.8.9.10-Decahydronaphthalin-2-amino-2-carbonsäure-NC-anhydride, geeignet sind, können durch eine der oben angegebenen ähnliche Gesamtsynthese hergestellt werden, wozu einfach ein ausgewähltes 1.2.3.4-Tetrahydronaphthalin anstelle des Indan-Ausgangsmaterials bei der ersten Reaktion verwendet wird.

Die neuen Penicillinverbindungen der oben definierten Reihe zeigen ein wünschenswert breites antibakterielles Wirkungsspektrum und sind als therapeutische Mittel für Geflügel und Säuger zur Behandlung infektiöser Krankheiten, die durch gram-positive und gram-negative Bakterien verursacht werden, nützlich und sie weisen eine überraschend gute Wirksamkeit besonders gegenüber Penicillin-resistenten Stämmen von Staphylokokken bei entweder parenteraler oder oraler Verabfolgung auf. Als parenterale Antibiotika sind

sie besonders wirksam, weil sie, wie bereits erwähnt, nur geringe Wasserlöslichkeit haben, was sie als injizierbare Dosierungsformen mit Depotwirkung wertvoll macht, ohne daß es nötig ist, Salze der neuen Penicilline der Formel I mit organischen Basen zu bilden. Es wurde weiterhin bereits erwähnt, daß die neuen Penicilline der Formel I auch bei oraler Verabfolgung wirksam sind, weil sie relativ Säure-resistent sind.

Diese Verbindungen sind daher als antibakterielle Mittel, Nährstoffergänzungen bei Futtermitteln, Mittel zur Behandlung von Mastitis bei Rindern und als therapeutische Mittel bei Geflügel und Säugern, zur Behandlung infektiöser Erkrankungen, die durch gram-positive und gram-negative Bakterien verursacht werden, sowohl zur parenteralen als auch oralen Verabfolgung wertvoll.

Die Penicillinverbindungen dieser Erfindung können zusätzlich für ihre Eigenschaft, daß sie vorteilhaft in ihrer Säureform, wie bereits erwähnt, verwendungsfähig sind, ebenso in Form ihrer therapeutisch wirksamen Salze, wie dies für den Fachmann klar ist, verwendet werden. Beispielsweise können sie in Form ihrer nicht toxischen, biologisch wirksamen Salze, einschließlich nicht toxischer Säureadditionssalze bei einer Aminogruppe, zum Beispiel als Hydrochlorid, Sulfat, Fumarat, Maleat, usw., oder sie können als nicht toxische Metallsalze bei der Carboxygruppe, wie als Alkali-

oder Erdalkalimetall, zum Beispiel Natrium, Kalium, Calcium- und als Aluminiumsalze und als organische Salze, zum Beispiel Ammonium- und substituierte Ammoniumsalze, zum Beispiel Salze von nicht toxischen Aminen wie Trialkylaminen, einschließlich Triäthylamin, Procain, Dibenzylamin, N-Benzyl- $\beta$ -phenethylamin, N.N-Alkylendiaminen wie N.N'-Dibenzyläthylendiamin, N-(niedrig)-Alkylpiperidin, zum Beispiel N-Äthylpiperidin, Dehydroabietylamin, N.N'-Bisdehydroabietyläthylendiamin und anderen Aminen, die bisher schon zur Bildung von Salzen mit Benzylpenicillin, Phenoxymethylpenicillin und dergleichen zur Verfügung standen, verwendet werden. Die Abtrennung des gewünschten Produkts in Form eines Salzes wird durch Behandlung mit einer Base wie einem Alkali- oder Erdalkalimetallsalz von einer relativ schwachen Säure wie 2-Äthylhexansäure durchgeführt.

Wenn die Verbindungen dieser Erfindung bei Säugern, zum Beispiel Mäuse, Ratten, Hunden, Affen und dergleichen, verwendet werden, können sie oral oder parenteral verabfolgt werden. Es beinhaltet daher die Erfindung ebenso pharmazeutische Zubereitungen, die eine Verbindung der allgemeinen Formel I, worin Z  $-\text{NH}_2$  ist oder ein nicht toxisches Salz derselben, zusammen mit einem pharmakologisch vorträglichen Träger. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder ein Gemisch derselben sein und es kann jeder dem Fachmann bekannte Träger verwendet werden. Die Zubereitung kann in Form geeigneter Dosierungsformen,

beispielsweise als Lösung oder Suspension oder als ausgeformter Feststoff wie als Tablette oder Kapsel unter Verwendung herkömmlicher Lösungsmittel, Suspensierungsmittel oder Exzipienten dargeboten werden.

Natürlich wird sich die Dosierung dieser Verbindungen etwas mit der Form der Verabfolgung und der jeweils ausgewählten Verbindung ändern. Darüberhinaus wechselt sie bei dem jeweils zur Behandlung anstehenden Patienten. Im allgemeinen werden die Verbindungen dieser Erfindung wünschenswerterweise in Dosierungen verabfolgt, die denen der im Handel erhältlichen Penicilline ähnlich sind, beispielsweise einer Konzentration, die im Bereich von ungefähr 10 bis ungefähr 400 mg pro kg pro Tag liegt, obgleich die voraus erwähnten Abänderungen erfolgen können. Jedoch wird diese Dosierung im allgemeinen wirksame Ergebnisse liefern, ohne nachteilige oder schädliche Nebenwirkungen.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der Erläuterung.

#### Beispiel 1

#### 6-(2-Amino-hexahydro-2-indancarboxamido)-penicillansäure

##### A. Herstellung von 2-Indanon

325 ml 99%ige Ameisensäure, 43 ml Wasser und 70 ml 30%iges Wasserstoffperoxid werden gemischt und 15 Minuten lang bei 35°C erwärmt. Frisch destilliertes Inden (58,1 g) wurde



während 2 Stunden zugegeben, während man die Temperatur bei 34 bis 36°C mit einem Wasserkühlbad hielt. Das Gemisch wurde dann eine zusätzliche Stunde bei 34 bis 36°C und dann über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt.

10,6 g Heptahydrat von Eisen-(II)-sulfat wurden in 53 ml Wasser zur Entfernung der wirksamen Sauerstoffverbindungen gegeben und die Lösung auf 170 ml unter Vakuum konzentriert. Eine Lösung von 140 ml konzentrierte  $H_2SO_4$  in 860 ml Wasser wurde zugegeben und 200 ml des Destillats dampfdestilliert. Das Destillat wurde mit 3 x 100 ml Methylenchlorid extrahiert. Die Extrakte wurden zusammengegeben und mit 500 ml Wasser gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet, filtriert und zu einem Öl verdampft, das kristallisierte. Schmelzpunkt 57 bis 59°C; Ausbeute 67%.

#### B. Herstellung von 2-Indanonhydantoin

2-Indanon, 22,5 g (0,17 Mol), Ammoniumcarbonatmonohydrat 48,5 g (0,425 Mol) und Kaliumcyanat 16,3 g (0,25 Mol) wurden in 210 ml Formamid gemischt und in einem Druckgefäß über Nacht bei 100°C erhitzt. Das gekühlte Reaktionsgemisch wurde mit 600 ml Wasser verdünnt und mit konzentrierter HCl auf pH 2 unter guter Belüftung angesäuert. Die Ausfällung wurde filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Schmelzpunkt 255 bis 257°C; Ausbeute 46,5 g, naß. Das Material wurde durch Lösen in 5%iger wäßriger NaOH, Extrahieren mit Äther und Ansäuern gereinigt, Schmelzpunkt

260 bis 262°C.

C. Herstellung von 2-Aminoindan-2-carbonsäure

2-Indanonhydantoin 55,75 g (0,273 Mol), Bariumhydroxid-octa-hydrat 215 g (0,685 Mol) und 300 ml Wasser wurden in einem Druckgefäß bei 200°C 20 Stunden erhitzt. Der Druck erreichte 17,6 atü (250 psi). Das Hydrolysegemisch wurde mit konzentrierter HCl auf pH 2 angesäuert, zum Sieden erhitzt, mit Darco G-60 behandelt und filtriert. 38 ml konzentrierte  $H_2SO_4$  wurden dem Filtrat unter Rühren zugegeben und die Schlämme wurde erhitzt und filtriert. Die  $Ba SO_4$ -Ausfällung wurde mit heißem Wasser gewaschen und die kombinierten Filtrate wurden zur Trockne verdampft. Der Rückstand wurde in 100 ml Wasser gelöst und auf pH 4,5 mit wäßriger NaOH eingestellt und abgeschreckt. Das Produkt wurde getrocknet. Eine zweite Ausbeute erhielt man durch Konzentrieren der Mutterlauge.

Gesamtausbeute:	1. Ausbeute	12,2 g	Schmelzp.	309-311°C
	2. Ausbeute	<u>3,8 g</u>	"	291-293°C
		16,0 g		33%

D. Herstellung von 2-Amino-hexahydroindan-2-carbonsäure

Die Hydrierung der 2-Aminoindan-2-carbonsäure wurde durch Verwendung von 17,7 g Aminosäure, 8 ml konzentrierte HCl und 2 5%iges Rhodium-auf-Holzkohle in 150 ml Wasser in der "Parr-Bombe" zuerst bei Zimmertemperatur und dann bei 50°C durchgeführt. Das Gemisch wurde filtriert und das

Filtrat mit NaOH auf pH 5,5 eingestellt. Nach Abschrecken erschienen Kristalle. Ausbeute 12 g.

Analyse: errechnet für die Bruttoformel  $C_{10}H_{17}NO_2$ :

(%) 65,54 C, 9,35 H, 7,64 N

gefunden 64,56 C, 9,36 H, 7,68 N.

E. Herstellung von N-Carboxy-2-amino-hexahydroindan-2-carbonsäureanhydrid

---

N-Carboxy-2-amino-hexahydroindan-2-carbonsäureanhydrid wurde dadurch hergestellt, daß man 10 g der in Teil D hergestellten Aminosäure in 500 ml Dioxan mit Phosgen bei  $90^\circ$  2 1/2 Stunden behandelte. Die klare Lösung wurde mit trockenem  $N_2$  gespült und zu einem Halbfeststoff verdampft. Dieser wurde in 75 ml warmem Äthylacetat gelöst und durch Zugabe von 75 bis 100 ml Hexan kristallisiert und auf  $0^\circ$  abgeschreckt. Ausbeute 6,5 g.

Analyse: errechnet für die Bruttoformel  $C_{11}H_{15}NO_3$ :

63,13 C, 7,22 H, 6,69 N

gefunden 63,20 C, 7,15 H, 6,76 N.

F. Herstellung von 6-(2-Amino-hexahydro-2-indancarboxamido)-penicillansäure

---

Eine Suspension von 5 g der 6-APs in 50 ml Wasser wurde auf pH 6,2 mit Triäthylamin eingestellt. Hierzu wurden dann 4 g N-Carboxy-2-amino-hexahydro-2-indancarbonsäureanhydrid zugegeben und die sich ergebende Suspension wurde 5 Tage

bei 4° gerührt. Die Suspension wurde filtriert, das gesammelte Material mit Wasser gewaschen, in 150 ml Äthylacetat suspendiert und 20 Minuten bei Zimmertemperatur gerührt. Das unlösliche Material wurde mittels Filtrieren gesammelt, mit Äthylacetat gewaschen und in 100 ml Wasser suspendiert. Nach Einstellen des pH-Wertes auf 6,3 mit Triäthylamin wurde das Produkt gesammelt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die Ausbeute betrug 5,3 g.

Analyse: errechnet für die Bruttoformel  $C_{18}H_{27}N_3O_4S \cdot H_2O$ :

51,7 C, 7,43 H, 10,0 N, 8,6 H<sub>2</sub>O

gefunden 51,7 C, 7,15 H, 9,99 N, 8,1 H<sub>2</sub>O.

### Beispiel 2

#### 6-(2-Amino-hexahydro-2-indancarboxamido)-penicillansäure

Ein Gemisch von 20 g 6-APS und 250 ml Wasser wurde mit Triäthylamin auf pH 6,0 eingestellt. Nach Abschrecken auf 4° wurden 16 g N-Carboxy-2-amino-hexahydro-2-indancarbonsäureanhydrid, wie in Beispiel 1 hergestellt, zugegeben und das Reaktionsgemisch 5 Tage gerührt. Die Suspension wurde filtriert und die Ausfällung mit 350 ml Wasser gewaschen und dann unter Vakuum getrocknet. Das Infrarotspektrum bestätigte das Vorhandensein von rückständigem N-Carboxyanhydrid. Es wurde daher das Produkt durch Suspension in 500 ml Äthylacetat gewaschen. Das Produkt wurde nochmals mit 400 ml Wasser gewaschen und dann filtriert und getrocknet, wodurch man 16,9 g der in der Überschrift

bezeichneten Verbindung erhielt.

Analyse: gefunden: 51,7 C, 7,16 H, 10,2 N, 8,39 H<sub>2</sub>O

### Beispiel 3

6-(2-Amino-hexahydro-2-indancarboxamido)-penicillansäure bewies sich ihrem aromatischen Analogon, 6-(2-Amino-2-indancarboxamido)-penicillansäure, gegenüber überlegen, wie dies durch Standardtestverfahren gegenüber einer Reihe von Organismen unter Beweis gestellt wurde, wobei die Ergebnisse in der folgenden Tabelle A zusammengefaßt sind:

Tabelle A

Testorganismus	Minimale Inhibitionskonzentration /ug/ml	
	6-(2-Amino-2-indancarboxamido)-penicillansäure	6-(2-Amino-hexahydro-2-indancarboxamido)-penicillansäure
Bacillus subtilis 6633	1,95	0,244
Staphylokokkus aureus 6438P	0,976	0,488
Staphylokokkus aureus Smith	0,976	0,488
Staphylokokkus aureus CHP	7,81	15,6
Staphylokokkus aureus 53-180	31,3	7,81
Neisseria catarrhalis 8193	7,81	1,95
Escherichia coli 6880	250	3,90
Escherichia intermedia 65-1	-	125
Salmonella paratyphi 11737	31,3	15,6
Enterobacter aerogenes 884	7,81	0,488
Klebsiella 10031	-	125
Proteus vulgaris 6896	250	125
Herellea sp. 9955	125	250

Geprüfter Bereich: 0,0009 - 250 /ug/ml

### Beispiel 4

Nach dem Verfahren von Beispiel 1 wurde eine Reihe von

N-Carboxyaminosäureanhydride hergestellt und diese, wie sie in Tabelle B angegeben sind, wurden mit 6-APS unter Bildung der ebenso in der Tabelle angegebenen Penicillinprodukte umgesetzt.

Tabelle B

<u>N-Carboxyaminosäureanhydrid</u>	<u>Penicillansäureprodukt</u>
2-Amino-4-butyl-1.2.3.4.5.6.7.8-hexahydro-2-indancarbonsäure-N-carboxyanhydrid	6-(1.2.3.4.5.6.7.8-hexahydroindan-2-amino-4-butyl-2-carboxamido)-penicillansäure
2-Amino-3-phenoxy-1.2.3.4.5.6.7.8-hexahydro-2-indancarbonsäure-N-carboxyanhydrid	6-(1.2.3.4.5.6.7.8-hexahydroindan-2-amino-3-phenoxy-2-carboxamido)-penicillansäure
2-Amino-4-phenyl-1.2.3.4.5.6.7.8-hexahydro-2-indancarbonsäure-N-carboxyanhydrid	6-(1.2.3.4.5.6.7.8-hexahydroindan-2-amino-4-phenyl-2-carboxamido)-penicillansäure
2-Amino-1.2.3.4.5.6.7.8.9.10-decahydro-3.6-dimethyl-2-naphthoesäure-N-carboxyanhydrid	6-(2-Amino-1.2.3.4.5.6.7.8.9.10-decahydro-3.6-dimethyl-2-naphthamido)-penicillansäure
2-Amino-1.2.3.4.5.6.7.8.9.10-decahydro-7-äthoxy-2-naphthoesäure-N-carboxyanhydrid	6-(2-Amino-1.2.3.4.5.6.7.8.9.10-decahydro-7-äthoxy-2-naphthamido)-penicillansäure
2-Amino-1.2.3.4.5.6.7.8.9.10-decahydro-6-methoxy-2-naphthoesäure-N-carboxyanhydrid	6-(2-Amino-1.2.3.4.5.6.7.8.9.10-decahydro-6-methoxy-2-naphthamido)-penicillansäure

Beispiel 5

Ein Gemisch von 43,2 g 6-APS, 425 ml Methylenchlorid und 40,5 g Triäthylamin wurde mit 25,8 g Dimethyldichlorosilan

bei 10 bis 15°C behandelt und das Gemisch 2 Stunden unter milden Bedingungen am Rückfluß gehalten. Das Gemisch wurde bei 0°C mit 16,6 g Pyridin behandelt und dann wurden 47,4 g 2-Amino-hexahydroindan-2-carbonsäurechlorid-Hydrochlorid portionsweise während 20 Minuten bei 0°C zugegeben. Nach Rühren bei 0°C und zuletzt eine Stunde bei 20°C wurde das Reaktionsgemisch in 400 ml Wasser gegossen, durch Filtrieren geklärt, auf pH 5,4 durch Zugabe von verdünnter Natriumhydroxidlösung eingestellt.

Nachdem man über Nacht bei 20°C gerührt hatte, wurde das Produkt durch Filtrieren gesammelt, gewaschen und getrocknet, wodurch man 51 g 6-(2-Aminohexahydro-2-indancarbox-amido)-penicillansäure erhielt.

#### Beispiel 6

Zu 10,8 g 6-APS und 105 ml Methylenchlorid wurden 12,6 g Triäthylamin und 6,7 g N.N-Dimethylanilin zugegeben. Nachdem man 1 Stunde am Rückfluß gerührt hatte, wurde das Gemisch gekühlt und 10,8 g Trimethylchloroallen wurden tropfenweise bei 12 bis 15°C zugegeben. Das Gemisch wurde 45 Minuten am Rückfluß gehalten, unter Stickstoff auf 15°C gekühlt und es wurden dann 15 ml 0,8 M Dimethylanilindihydrochlorid in Methylenchlorid zugegeben. Danach wurden 11,8 g 2-Aminohexahydroindan-2-carbonsäurechlorid HCl portionsweise bei -10°C während 20 Minuten zugegeben. Das Gemisch wurde eine zusätzliche Stunde gerührt, während die Temperatur auf 20°C

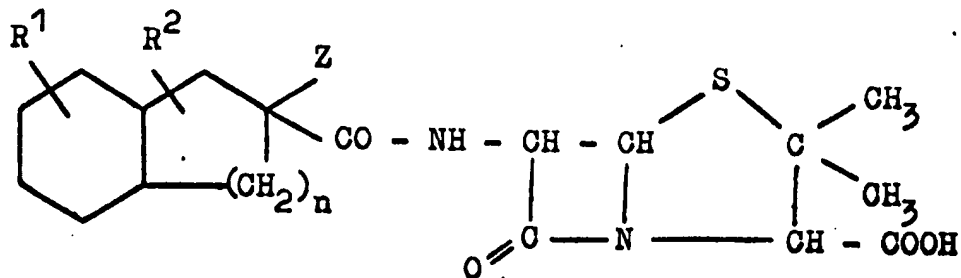
anstieg. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rühren in 100 ml kaltes Wasser gegossen und das Zweiphasengemisch durch Filtrieren geklärt. Verdünnte Natriumhydroxidlösung wurde dem Filtrat bei 5 bis 10°C auf pH 5,4 zugegeben.

Nachdem man über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt hatte, wurde das kristalline Produkt durch Filtrieren gesammelt, mit Wasser und zuletzt mit Aceton gewaschen und dann bei 45°C getrocknet. Man erhielt 13 g 6-(2-Amino-hexahydro-2-indancarboxamido)-penicillansäure.



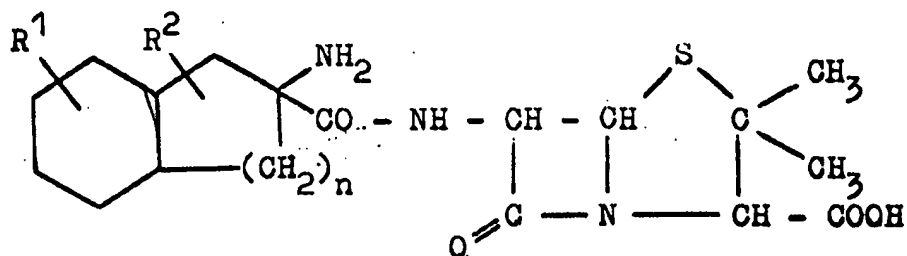
## P a t e n t a n s p r ü c h e :

## 1. Penicillin der allgemeinen Formel



worin Z eine Amino- oder eine zu einer Aminogruppe umwandelbare Gruppe, wie eine geschützte Aminogruppe oder eine Azido- oder Nitrogruppe, ist, die Reste  $R^1$  und  $R^2$  Wasserstoff, Niedrigalkyl, Niedrigalkoxy, Aryl oder Aryloxy sind und  $n = 1$  oder  $2$  ist oder dessen Salz.

## 2. Penicillin der allgemeinen Formel

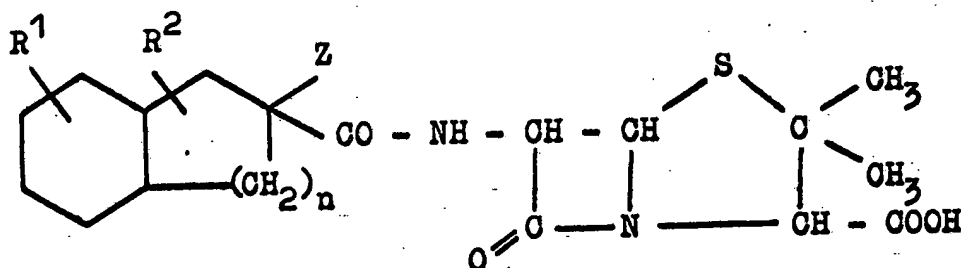


worin die Reste  $R^1$  und  $R^2$  Wasserstoff, Niedrigalkyl, Niedrigalkoxy, Aryl oder Aryloxy sind,  $n = 1$  oder  $2$  ist oder deren Salze.

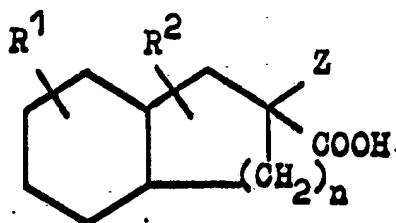
3. Penicillin gemäß Anspruch 2 dadurch gekennzeichnet, daß  $n = 1$  ist.

4. 6-(2-Amino-hexahydro-2-indancarboxamido)-penicillansäure.

5. Verfahren zur Herstellung eines Penicillins der allgemeinen Formel



worin  $Z$  eine Amino- oder eine zu einer Aminogruppe umwandelbare Gruppe, wie eine geschützte Aminogruppe oder eine Azido- oder Nitrogruppe, ist, die Reste  $R^1$  und  $R^2$  Wasserstoff, Niedrigalkyl, Niedrigalkoxy, Aryl oder Aryloxy sind und  $n = 1$  oder 2 ist oder dessen Salz, dadurch gekennzeichnet, daß man 6-Aminopenicillansäure oder deren funktionelles Derivat mit einer Säure der allgemeinen Formel



oder deren funktionellen Derivat koppelt und, wenn ge-

wünscht, eine Schutzgruppe entfernt oder eine Azido- oder Nitrogruppe Z zu einer Aminogruppe reduziert.

6. Pharmazeutische Zubereitung dadurch gekennzeichnet, daß sie ein Penicillin oder dessen Salz gemäß einem der vorausgehenden Ansprüche zusammen mit einem pharmakologisch verträglichen Träger enthält.

7. Pharmazeutische Zubereitung dadurch gekennzeichnet, daß sie ein Penicillin gemäß einem der vorausgehenden Ansprüche in injizierbarer Form mit Depotwirkung enthält.

This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record

## BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.